ÜBER DIE BILDUNG

VON

MILCHSÄURE UND GLYCOSE IM ORGANISMUS

BEI SAUERSTOFFMANGEL.

INAUGURAL-DISSERTATION

DER

MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

KAISER-WILHELMS-UNIVERSITÄT STRASSBURG

ZUR ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

VORGELEGT VON

TRASABURO ARAKI.

STRASSBURG

VERLAG VON KARL J. TRÜBNER

1891.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät der Universität Strassburg.

Referent: **Prof. Dr. HOPPE-SEYLER.**

Das Auftreten von Milchsäure im Organismus ist auch abgesehen vom Magen und Darmcanal eine häufige Erscheinung und die Beziehung derselben zu gewissen Verhältnissen, wie Tetanus, Todtenstarre, Absterben der grauen Substanz des Gehirns wohl als sicher festgestellt anzunehmen.

Man hat bezüglich der Muskeln allen Grund zur Annahme, dass ihre Bildung aus einer Zerlegung von Kohlehydrat herzuleiten sei, wie ja ausserhalb des Organismus durch zahlreiche Fermentwirkungen, auch durch Alkalien die Entstehung von Milchsäure aus Kohlehydrat auf das Mannigfaltigste nachzuweisen ist. Es fehlt aber nicht allein eine nähere Einsicht in den Vorgang dieser Bildung bei der starken mechanischen Thätigkeit in den Muskeln, bei dem Absterben derselben und in der grauen Substanz, bei dem Absterben des Blutes (Salomon), sondern es ist auch in verschiedenen pathologischen Zuständen das Auftreten von Milchsäure im Harne beobachtet [Phosphorvergiftung, Exstirpation der Leber (Schultze und Ries, Minkowski)], dessen Zusammenhang mit den übrigen Vorgängen durchaus räthselhaft erscheint.

Von Professor Hoppe-Seyler aufgefordert, über die Ursachen der Bildung von Milchsäure im Organismus und ihres Auftretens im Harne experimentelle Untersuchungen anzustellen, und speciell meine Aufmerksamkeit auf die Beziehung derselben zu den Oxydationsvorgängen im Organismus zu

richten, hielt ich es zunächst für unumgänglich, in Ermangelung einfacher, zuverlässiger und charakteristischer Reactionen der Milchsäure, die Methode der Gewinnung und der Reinigung der Milchsäure aus Blut, Harn und Organen einer weiteren Prüfung zu unterwerfen.

Dass die frühere Methode der Abtrennung der Milchsäure mit Salzsäure oder Schwefelsäure vor dem Ausschütteln mit Aether unrichtige Resultate ergeben hat, wenn nicht nachherige Trennung von Salzsäure oder Schwefelsäure ausgeführt wird, war bereits bekannt, dagegen war nochmals zu prüfen, ob die von Drechsel zuerst empfohlene Methode der Abscheidung der Milchsäure durch Phosphorsäure, wie sie von W. Wyssokowitsch und M. Werther[1]) bereits mit Vortheil angewendet ist, genaue Trennung giebt, oder ob nach Hoppe-Seyler[2]) eine Trennung des milchsauren vom salzsauren Zink vermittelst Schwefelwasserstoff, ein etwas umständliches Verfahren, allein übrig bleibt.

Nach dem bekannten Verfahren von Böhm[3]) zur Isolirung und Bestimmung der Milchsäure in Muskeln, welches in den wesentlichsten Principien von dem früher üblichen nicht abweicht, habe ich aus Pferdefleisch in 4 Portionen milchsaures Zink dargestellt. Es ist mir hierbei nicht gelungen, chlorfreies Lactat zu gewinnen und, da die Muskeln stets Chlorkalium enthalten, kann dies auch nicht wohl anders sein. Es wurden erhalten:

Menge des verwendeten Fleisches.	Milchsaures Zink.	Chlor in milchsaurem Zink.	Chlor in 100 Theilen milchs. Zink.
500 gr.	1,994 gr.	0,0423 gr.	2,12 %
485 »	2,039 »	0,0610 »	2,99 %
500 »	2,814 »	0,0640 »	2,23 %
500 »	2,733 »	0,0556 »	2,03 %

[1]) Pflüger's Archiv für d. ges. Physiol., Bd. 46, S. 68, 1889.

[2]) Hoppe-Seyler's Handbuch d. physiol. u. pathol.-chemisch. Analyse, 5. Auflage, 1883, S. 104—105.

[3]) Pflüger's Archiv, Bd. 23, S. 57, 1880.

Um diesen erheblichen Fehler zu beseitigen, ist folgende Methode von Prof. Hoppe-Seyler angegeben:

«Die klaren abgegossenen Aetherauszüge werden dann mit etwas fein pulverigem Zinkcarbonat versetzt und unter öfterem Umschütteln 24 Stunden stehen gelassen, dann der Aether abdestillirt, der Rückstand vereinigt, mit dem vorher erhaltenen Zinkniederschlag mit noch mehr Zinkcarbonat versetzt, Wasser hinzugefügt, einige Zeit im Sieden erhalten, dann heiss filtrirt und ausgewaschen.

In die heisse wässrige Lösung wird Schwefelwasserstoff im anhaltenden Strome eingeleitet, heiss filtrirt und das Filtrat wieder mit Schwefelwasserstoff behandelt, bis derselbe keinen Niederschlag mehr giebt. Dann wird die klare, vielleicht etwas Zinksulfat und sicher Chlorzink neben freier Milchsäure enthaltende Lösung auf dem Wassbade zum Syrup eingedampft, der erkaltete Syrup abermals in Aether gelöst, vom bleibenden Rückstande abgegossen und nach Abdestilliren des Aethers die reine Fleischmilchsäure gewonnen.»

Diese Methode ist umständlich und in den von mir angestellten Versuchen wurden zu niedrige Werthe erhalten.

Menge des verwendeten Fleisches.	Menge des milchsauren Zinkes.	Menge des nach obigem Verfahren gereinigten milchs. Zinkes.	Nach dem Zusatz von $AgNO_3 + HNO_3$.
472 gr.	1,944 gr.	1,587 gr.	Kein Niederschlag.
480 »	1,892 »	1,499 »	» »

Werther[1]) hat nach Vorgang Drechsel's, wie bereits oben erwähnt ist, Phosphorsäure anstatt Schwefelsäure verwendet, um die Milchsäure aus ihrer Verbindung mit der Base abzutrennen.

Die Methode ist folgende:

«Aus dem Wasserextracte der Muskeln wurde das Alkoholextract hergestellt. Dieses wurde auf dem Wasserbade ein-

[1]) Pflüger's Archiv für d. gesammt. Physiol., Bd. 46, S. 68, 1889.

gedampft, mit einigen Tropfen Barytwasser stark alkalisch gemacht und zur Entfernung der Fette mit Aether geschüttelt. Zu der nunmehr folgenden Ansäuerung mit Phosphorsäure wurde die Flüssigkeit fünfmal je 15—20 Minuten lang mit stets erneuerten Aethermengen geschüttelt, der Aether auf das Sorgfältigste getrennt, sämmtliche Aetherauszüge in einem trockenen Kolben vereinigt und bis zum nächsten Tage stehen gelassen. Es hatten sich dann gewöhnlich am Boden des Kolbens einige Wassertropfen gesammelt. Der Aether wurde dieserhalb von diesen durch Umgiessen in einen anderen getrockneten Kolben getrennt. Darauf wurde der Aether abdestillirt, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und der noch zurückgebliebene Aether und etwaige Säure durch wiederholtes vorsichtiges Abdampfen auf dem Wasserbade entfernt. Die Lösung wurde filtrirt und durch Kochen mit Zinkcarbonat das Zinksalz gewonnen. Die filtrirte Lösung desselben in einem gewogenen Schälchen bis zur beginnenden Krystallisation eingedampft, blieb dann an der Luft über Chlorcalcium oder über concentrirter Schwefelsäure behufs Krystallisation bis zur Gewichtsconstanz stehen.»

Um die Richtigkeit dieser Methode zu prüfen, habe ich 3 Versuche angestellt:

Menge des verwendeten Fleisches.	Milchsaures Zink erhalten.	Chlor im milchsauren Zink.	
500 gr.	2,895 gr.	kein Niederschlag, nur Trübung	nach dem Zusatz von $AgNO_3 + HNO_3$.
500 »	2,425 »	desgl.	
500 »	2,913 »	desgl.	

Man ersieht aus der vorliegenden Tabelle, dass das nach Werther's resp. Drechsel's Verfahren aus Pferdefleisch dargestellte Zinklactat fast rein ist und das Chlorkalium der Muskeln durch Phosphorsäure nicht zerlegt wird.

Es fragt sich nun: «ob die Milchsäure aus ihrer Verbindung mit dem Metall durch Phosphorsäure vollkommen verdrängt wird?»

Zur Beantwortung dieser Frage habe ich zwei Analysen ausgeführt. Eine bestimmte Menge des Calciumlactates wurde in ein wenig Wasser gelöst, mit Phosphorsäure angesäuert und mehrmals mit Aether geschüttelt. Der klar abgegossene Aether wurde abdestillirt und der Rückstand mit Zinkcarbonat versetzt. Die Menge des in obiger Weise dargestellten milchsauren Zinks entspricht ziemlich genau der des ursprünglichen Calciumlactates.

Gewicht des Calciumlactates.	Gewicht des aus Calciumlactat dargestellten Zinklactates.	Berechnete Zahl der Milchsäure im Calciumlactat.	Gefundene Zahl der Milchsäure im Calciumlactat.
0,315 gr.	0,344 gr.	81,651 %	79,971 %
0,525 »	0,586 »	81,651 %	80,971 %

Durch die geschilderten Untersuchungen ist, wie ich glaube, nachgewiesen, dass bei Verwendung der Phosphorsäure zur Abtrennung der Milchsäure aus ihren Salzverbindungen diese Säure vollständig zur quantitativen Bestimmung und frei von Verunreinigung mit Chlorverbindungen erhalten wird.

Zum Nachweise der Milchsäure im Harne vom Frosche ist Uffelmann's[1]) Eisenchloridreaction von Marcuse[2]) empfohlen. Ob diese Reaction in allen Fällen brauchbar ist, scheint mir doch zweifelhaft.

Zum Nachweis von Glycose wurden von mir in den zu schildernden Versuchen ausser der Reduction von Kupferoxyd in alkalischer Lösung die Gährung, die Darstellung des Glycosazons in deutlichen Krystallen und die Circumpolarisationsprüfung benutzt. Zur quantitativen Bestimmung, soweit Material hierzu disponibel war, dienten Circumpolarisation und Gährung mit Bierhefe. Wenn das vorhandene Untersuchungsmaterial nicht sehr reichlich zu Gebote stand, habe

[1]) Ueber die Methode des Nachweises freier Säuren im Mageninhalt Archiv f. klin. Med., Bd. 8.

[2]) Archiv f. d. gesammt. Physiol., Bd. XXXI, S. 439.

ich mich begnügt, durch Trommer's Probe und Prüfung mit Phenylhydrazin bei Siedetemperatur festzustellen, ob viel oder wenig Glycose in der Flüssigkeit enthalten war, weil es mir in erster Linie darum zu thun war, über das Vorhandensein und die Quantität von Milchsäure in Harn, Blut und Organen der Versuchsthiere sichere Aufschlüsse zu erhalten. In mehreren Versuchen wurde nach dem Ausschütteln mit Aether (zur Entfernung der Milchsäure) der wässrige Rückstand mit Baryumcarbonat gesättigt, filtrirt, mit Thierkohle entfärbt und Glycose mit Circumpolarisation bestimmt.

War reichlich Harn vorhanden, so wurde gelegentlich auch auf Acetessigsäure, Aceton und fette Säuren untersucht, aber im Ganzen mit negativem Resultate, auch waren die Versuche nicht zahlreich.

Bezüglich der Pseudo-β-Oxybuttersäure behalte ich mir spätere Mittheilungen vor, weil noch einige Vorarbeiten betreffend zweckmässige Trennung der β-Oxybuttersäure resp. der α-Crotonsäure von der Milchsäure auszuführen sind.

Einige Ammoniakbestimmungen im Harne sind nach der Schlösing'schen Methode ausgeführt. Ich zweifle nicht daran, dass bei reichlich im Harne vorhandener Milchsäure auch eine Zunahme der Ammoniakausscheidung bei weiteren Untersuchungen sich ergeben wird, wie es meine Versuche wahrscheinlich machen.

Die allgemeine Versuchsanordnung.

Um die Einwirkung des Sauerstoffmangels auf warmblütige Thiere kennen zu lernen, habe ich mich hauptsächlich zweier experimenteller Methoden bedient, nämlich:

1. Des Einbringens des Thieres in einen geschlossenen Luftraum, aus welchem durch eine dem bekannten Regnault-schen Principe entsprechende Vorrichtung die Kohlensäure, welche das Thier exspirirte, fortwährend durch Kalilauge von 1,27 spec. Gew. entfernt, zugleich der vom Thier aufgenommene Sauerstoff des Athemraumes, in dem das Thier sich befand, nicht durch Sauerstoffgas, sondern durch atm. Luft ersetzt

wurde, so dass der summarische Gasdruck in dem Raum stets dem äusseren Atmosphärendruck fast vollkommen gleich blieb. Hierbei ist die einzige Aenderung die allmälig weiter und weiter fortschreitende Verarmung der vom Thier geathmeten Luft an Sauerstoff.

2. In weiteren Versuchsreihen wurde die Verarmung des Blutes an Sauerstoff im Thier durch vorsichtige Vergiftung mit Kohlenoxyd herbeigeführt.

Bei diesem letzteren Verfahren kann eingewendet werden, dass dem Kohlenoxyd ausser der Herbeiführung des Sauerstoffmangels auch noch andere Einwirkungen auf die verschiedenen Organe des Thieres eigenthümlich sein könnten. Gegen das erstere Verfahren sind Einwendungen nicht möglich, weil ausser der allmäligen Abnahme des Sauerstoffspartiardruckes im Athemraume keine Aenderungen eintreten, insbesondere Wasserdampf und Wärmeverlust des Thieres während des Versuches gegen die normalen Verhältnisse nicht geändert werden, auch eine Ansammlung und schädigende Einwirkung des gebildeten CO_2 sicher vermieden ist.

Das Versuchsthier befindet sich bei den ersteren Versuchen im aussen und innen mit Oelfarbe angestrichenen Holzkasten, der mit einem verschiebbaren Deckel oben verschlossen ist. Die Fugen des Kastens sind mit Glaserkitt und Fett gedichtet. Absolut dichter Verschluss ist nicht erforderlich. Durch die oben vom Kasten ausgehende Röhre wird Luft ausgesogen und durch eine Flasche mit Aetzkalilauge geführt zu dem kleinen Gebläse, dessen Glascylinder in Quecksilber auf- und abgetrieben werden durch ein Hebelwerk, welches durch einen Wassermotor in Bewegung erhalten wird. Geht dann der Glascylinder wieder abwärts, so wird die Luft aus denselben durch eine zweite Flasche mit Kalilauge hindurch zum Behälter, in welchem das Thier athmet, zurückgetrieben und tritt unten in den Kasten ein. Beide in Quecksilber abwechselnd auf- und abgetriebene Cylinder wirken in gleicher Weise, so dass in der Zeiteinheit ebenso viel in das Gebläse eintritt, als auf der anderen Seite zum Kasten zurückgetrieben wird, während beiderseits die Luft

stets zweimal durch Kalilauge streicht. Die Aetzkaliflaschen wirken als die Ventile für Zu- und Abströmen vom Gebläse. An die Röhre, welche die vom CO_2 befreite Luft wieder zum Kasten zurückführt, ist seitlich eine Röhre angeschmolzen, welche zu einem kleinen Fläschchen führt, das halb mit Wasser gefüllt ist; in letzteres taucht ein an beiden Enden offenes, durch den verschliessenden Kautschukstopfen gestecktes Rohr etwas ein. Sinkt der Druck in der Luft im Kasten, so tritt Luft in Blasen durch das Wasser, bis der Druck aussen und innen ausgeglichen ist.

Die Thiere befinden sich natürlich längere Zeit, während der Sauerstoffprocentgehalt in der Luft im Kasten fällt, anscheinend ganz wohl, sehr allmälig entwickelt sich Dyspnoe mit zuerst beschleunigten, später langsameren, aber vertieften Inspirationen; sie werden schwächer und schwächer, legen sich dann hin und bei verlangsamtem und flacherem Athmen tritt oft unerwartet schnell Stillstand der Respiration ein. Erkennt man rechtzeitig die Gefahr, so bringt kurzes Oeffnen des Kastens durch Zurückschieben des Deckels für 1—5 Centimeter dem Thier wieder für längere Zeit genügenden Sauerstoff. Hört die Respiration auf, so ist auch künstliche Respiration nicht immer im Stande gewesen, das Leben zu erhalten, insbesondere geschieht es bei gefülltem Magen sehr leicht, dass etwas Mageninhalt in die Luftwege gelangt.

I. Einwirkung des Sauerstoffmangels auf warmblütige Thiere mit Anwendung des ziemlich luftdichten Kastens.

A. Versuche an Hunden.

Die nachstehenden Versuche werden an Hunden zuerst bei Fleischfütterung und dann im Hungerzustande angestellt.

a) Hunde mit Fleischfütterung.

1. Versuch.

4. Juni 1890. Kleiner Hund, dessen Urin vor dem Versuche von Eiweiss und Zucker ganz frei gefunden war, wurde in den Kasten gebracht. Der Versuch dauerte 7 Stunden;

frische Luft wurde zweimal bei drohender Erstickung in den Kasten zugelassen.

Harnmenge.	Reaction.	Eiweiss.	Zucker.	Milchs. Zink.	
93 cbcm.	sauer	vorhanden in bedeut. Menge	vorhanden in bedeut. Menge	0,053 gr.	Während des Versuchs.
103 cbcm.	sauer	fehlt	fehlt	fehlt	Vom Ende des Versuchs bis zum nächsten Morgen (15 Stunden).

2. Versuch.

15. Juli 1890. Kleine Hündin wurde um 9 Uhr Vorm. in den Kasten gebracht. 11 Uhr 20 Min. begann Dyspnoe. 12 Uhr vollkommen betäubt. 12 Uhr 15 Min. durch das Oeffnen des Deckels die Luft zugelassen. 2 Uhr 10 Min. Respiration aufgehört. Das Thier wurde gleich aus dem Kasten herausgenommen und künstliche Respiration gemacht. Nachdem es ganz hergestellt ist, wurde es wieder in den Kasten hinein gebracht. Um 4 Uhr fing Dyspnoe wieder an. Von 4 Uhr bis 6 Uhr dauerte die Betäubung. Um 6 Uhr 15 Min. wurde der Versuch beendet.

Die Resultate lassen sich in folgender Tabelle zusammenstellen:

Harnmenge.	Reaction.	Eiweiss.	Zucker.	Milchs. Zink.	
84 cbcm.	sauer	viel	3,0%	0,019 gr.	Urin während des Versuchs.
125 cbcm.	sauer	fehlt	fehlt	fehlt	Urin vom Ende des Versuchs bis zum nächsten Morgen.

3. Versuch.

Dieselbe Hündin, wie beim 2. Versuche. 16. Juli 1890. 9 Uhr Vorm. im Kasten. 11 Uhr 20 Min. begann Dyspnoe. 11 Uhr 50 Min. vollkommen betäubt. 12 Uhr 30 Min. Re-

spiration aufgehört. Das Thier ist zu Grunde gegangen, obgleich ich es sofort nach Stillstand der Athembewegungen aus dem Kasten herausgenommen und durch die künstliche Respiration vom Tode zu retten gesucht habe.

Als Ursache des Todes wurde Eindringen von Mageninhalt beim Erbrechen in die Luftwege constatirt, sei es nun, dass dieselben erst mit der künstlichen Respiration oder bereits vorher in dieselben gelangten.

Die Resultate sind folgende:

Harnmenge.	Reaction.	Eiweiss.	Zucker.	Milchs. Zink.	
63 cbcm.	sauer	sehr wenig vorhanden	sehr wenig vorhanden	0,226 gr.	Urin während des Versuchs.

0,126 milchs. Zink gaben 0,050 ZnS = 0,0335 Zn.

Gefundenes Zn: 26,58 % Berechnetes Zn: 26,74 %.

4. Versuch.

22. Juli 1890. Kleiner Hund. Um 9 Uhr Vorm. im Kasten. 10 Uhr 50 Min. begann Dyspnoe. 11 Uhr 30 Min. schon betäubt. 11 Uhr 50 Min. Luft zugeführt. 1 Uhr 20 Min. wieder Luft zugelassen. In andauernder Betäubung erhalten bis Abends 6 Uhr. Das Thier wurde um 6 Uhr 20 Min. aus dem Kasten herausgenommen.

Harnmenge.	Reaction.	Eiweiss.	Zucker.	Milchs. Zink.	
107 cbcm.	sauer	vorhanden in bedeutender Menge	vorhanden in bedeutender Menge	0,412 gr.	Urin während des Versuchs.

0,137 milchs. Zink gaben 0,0556 ZnS = 0,0372 Zn.

Gefundenes Zn: 27,15 % Berechnetes Zn: 26,74 %.

5. Versuch.

30. October 1890. Kleiner Hund von 3,200 Kilo. 9 Uhr 45 Min. Vorm. im Kasten. 12 Uhr fing Dyspnoe mit beschleu-

nigter Inspiration an. 1 Uhr schon betäubt. 1 Uhr 20 Min. Luft in den Kasten gelassen. 4 Uhr wieder Luft zugeführt. Von 4 Uhr bis 6 Uhr 20 Min. setzte ich den Versuch fort, ohne dass der Deckel geöffnet wird.

Harnmenge.	Reaction.	Eiweiss.	Zucker.	Milchs. Zink.	
24 cbcm.	sauer	vorhanden in bedeutender Menge	vorhanden in bedeutender Menge	sehr wenig	Urin während des Versuchs.
150 cbcm.	sauer	sehr wenig	sehr wenig	0,277 gr.	Urin vom Ende des Versuchs bis zum nächsten Morgen.

6. Versuch.

Kleiner Hund von 4,750 Kilo. 4. November 1890. 9 Uhr 10 Min. Vorm. im Kasten. 11 Uhr 40 Min. begann Dyspnoe. 12 Uhr vollkommen betäubt. 12 Uhr 20 Min. Luft zugeführt. Um 1 Uhr 50 Min. bei drohendem Stillstand der Respiration wurde das Thier aus dem Kasten herausgenommen, damit es einige Zeit in frischer Luft respirirte. Um 2 Uhr wurde der Hund wieder in den Kasten gebracht. 3 Uhr 20 Min. Dyspnoe. Um 6 Uhr wurde der Versuch beendet.

Nachdem der Urin auf Eiweiss und Zucker geprüft war, wurde er in zwei Portionen getheilt. Eine Portion wurde zur NH_3-Bestimmung und die andere zur Darstellung der Milchsäure verwendet.

Harnmenge.	Reaction.	Eiweiss.	Zucker.	Milchs. Zink.	Ammoniak.	
103 cbcm.	sauer	—	—	—	1,54%	Urin vor den Versuchen.
76 cbcm.	sauer	vorhanden in bedeutender Menge	3,4% (mit Polarisationsapparat)	0,220 gr.	1,70%	Urin während des Versuchs.

Es ist mir nicht gelungen, Aceton und Acetessigsäure nachzuweisen.

7. Versuch.

6. November 1890. Kleiner Hund von 5,00 Kg. 9 Uhr 50 Min. Vorm. im Kasten. 12 Uhr Dyspnoe. 1 Uhr schon betäubt. 2 Uhr 20 Min. starb das Thier plötzlich. Leber und Blut gleich auf Zucker und Milchsäure geprüft.

Harnmenge.	Reaction.	Eiweiss.	Zucker.	Milchs. Zink.	
25 cbcm.	sauer	vorhanden sehr wenig	Spur	nicht gut krystallisirt	Urin während des Versuchs.
120 cbcm.	—	—	0,075 %	0,433 gr.	Blut.
—	—	—	0,84 %	1,090 gr.	Leber.

8. Versuch.

10. November 1890. Der Hund wog 2,935 Kilo. 9 Uhr 30 Min. Vorm. im Kasten. 11 Uhr 20 Min. starke Dyspnoe. 11 Uhr 30 Min. Luft zugelassen. Um 1 Uhr 15 Min. ist das Thier plötzlich zu Grunde gegangen. Bei der Section wurde Pneumonia in beiden unteren Lappen und starke Bronchitis gefunden.

Harnmenge.	Reaction.	Eiweiss.	Zucker.	Milchs. Zink.	Glycogen.	
40 cbcm.	sauer	fehlt	fehlt	nicht gut krystallisirt	—	Während des Versuchs.
—	—	fehlt	fehlt	0,267 gr.	fehlt	Leber.

9. Versuch.

24. November 1890. Kleine Hündin von 2,575 Kilo. 9 Uhr 40 Min. Vorm. im Kasten. 11 Uhr 20 Min. Dyspnoe. 12 Uhr vollkommen betäubt. Von 12 Uhr bis Abends 6 Uhr 3mal Luft durchgeführt. Das Thier wurde erst um 6 Uhr 20 Min. aus dem Kasten herausgenommen.

Harnmenge.	Reaction.	Eiweiss.	Zucker.	Milchs. Zink.		Ammoniak.
50 cbcm.	sauer	vorhanden in bedeutender Menge	2,5%	0,151 gr.	Urin während des Versuches.	Vor dem Versuch 1,04% Während des Versuches 2,4%

Es ist mir wieder nicht gelungen, Aceton und Acetessigsäure nachzuweisen.

10. Versuch.

9. Januar 1891. Der Hund, an dem am 13. December 1890 die Leberarterie unterbunden worden war, um die Frage zu entscheiden, ob Glycose resp. Milchsäure im Harne nach dieser Unterbindung auftritt, wurde um 2 Uhr Nachmittags in den Kasten hineingebracht. Der Versuch dauerte 5 Stunden.

Körpergewicht betrug 7,350 Kilo vor dem Versuche, Körpertemperatur vor dem Versuche 38,7° C., desgleichen nach dem Versuche 37,0° C.

In 26 cbcm. Harn wurden Zucker und Eiweiss reichlich neben 0,0115 gr. milchsauren Zink gefunden.

b) Hunde im Hungerzustand.

11. Versuch.

8. December 1890. Kleine Hündin. 10 Tage vor dem Versuche im Inanitionszustande (nur Wasser gegeben). 9 Uhr Vorm. im Kasten. 10 Uhr 30 Min. begann Dyspnoe mit beschleunigter Inspiration. 11 Uhr 20 Minuten vollkommen betäubt. Von 12 Uhr bis Abends 7 Uhr 3mal Luft zugelassen. 7 Uhr 30 Min. wird der Versuch beendet.

Harnmenge.	Reaction.	Eiweiss.	Zucker.	Milchs. Zink.
20 cbcm.	sauer	vorhanden wenig	fehlt	0,0125 gr.

Körpergewicht vor dem Hungern 2,580 Kg.
» nach » » 2,000 »

Datum.	Urinmenge.	Reaction.	Zucker.	Eiweiss.	Milchs. Zink.	
4. Juni 1890	93 cbcm.	sauer	vorhanden in bedeut. Menge	vorhanden in bedeut. Menge	0,053 gr.	
15. Juli »	84 »	sauer	3 % (mit Polarisationsapparate)	vorhanden in bedeut. Menge	0,019 gr.	
16. Juli »	63 »	sauer	vorhanden wenig	vorhanden sehr wenig	0,226 gr.	
22. Juli »	107 »	sauer	vorhanden in bedeut. Menge	vorhanden in bedeut. Menge	0,412 gr.	
30. October »	24 »	sauer	vorhanden in bedeut. Menge	vorhanden in bedeut. Menge	sehr wenig	
30. October »	150 »	sauer	sehr wenig	sehr wenig	0,277 gr.	
4. Novbr. »	76 »	sauer	3,4 %	vorhanden in bedeut. Menge	0,220 gr.	
6. Novbr. »	25 »	sauer	vorhanden sehr wenig	Spur	nicht gut krystallisirt	
10. Novbr. »	40 »	sauer	fehlt	fehlt	nicht gut krystallisirt	Pneumonia.
24. Novbr. »	50 »	sauer	2,5 %	vorhanden in bedeut. Menge	0,151 gr.	
8. Decbr. »	20 »	sauer	fehlt	vorhanden wenig	0,0125 gr.	Im Hungerzustande.
9. Januar 1891	26 »	sauer	reichl. vorhanden	reichlich	0,0115 gr.	

Am 9. Januar 1891: Körpertemperatur vor dem Versuch 38,7°,
» nach » » 37°.

Ueberblickt man die Versuchsresultate, welche in vorliegender Tabelle zusammengestellt sind, so ist ersichtlich, dass Spaltungsproducte, Eiweiss, Zucker und Milchsäure durch Einwirkung des Sauerstoffmangels auf gut ernährte, warmblütige Thiere im Harne auftreten. Bei den Hunden, welche sich im Hungerzustande befanden, wurde durch den Sauerstoffmangel wohl Uebergang von etwas Milchsäure in den Harn bewirkt, auch Eiweiss fehlte nicht im Harn, aber Zucker fand sich nicht darin.

B. Versuche an Hühnern.

Meissner[1]) behauptet, dass die Excremente von gerstefressenden Hühnern meistens in nicht unbeträchtlicher Menge Zucker enthalten. Im Gegensatze zu dieser Ansicht hat Minkowski[2]) niemals in dem Alkoholextract der Harne von gesunden Gänsen, Hühnern und Enten unter den verschiedenen Ernährungsverhältnissen irgend welche Substanzen gefunden, welche Kupferoxyd in alkalischer Lösung reducirten. Er konnte auch nicht in dem nach der Leberexstirpation entleerten Harne Zucker nachweisen, während er reichliche Mengen der Milchsäure aus demselben Harne dargestellt hat.

Um die allgemeine Gültigkeit der letzteren Ansicht zu prüfen, habe ich 2mal das Alkoholextract aus dem Hühnerharn mit Weizenfütterung auf Zucker untersucht. Die Resultate waren immer negative.

Die Versuche wurden auch am Huhn mit Weizenfütterung und an demselben Thiere im Hungerzustande angestellt.

a) Huhn mit Weizenfütterung.

12. Versuch.

2. December 1890. 8 Uhr 50 Min. Vormittags im Kasten. 11 Uhr 20 Min. Dyspnoe. 12 Uhr starke Dyspnoe. 12 Uhr 30 Min. vollkommen betäubt. Diese Betäubung dauerte bis Abends 7 Uhr. Zwischen 1 Uhr und 7 Uhr 3mal Luft durch-

[1]) Verhandlungen der Naturforscherversammlung zu Strassburg, 1885.

[2]) Archiv für experiment. Pathologie u. Pharmakologie, Bd. XXI, 1, S. 71—72.

gesaugt. 7 Uhr 10 Min. wurde das Thier aus dem Kasten herausgenommen.

Kothmenge.	Zucker.	Milchs. Zink.
31 gr.	vorhanden in reichlicher Menge	0,179 gr.

b) Huhn im Hungerzustande.

13. Versuch.

19. Januar 1891. 3 Tage hungerndes Huhn. Körpertemperatur vor dem Versuche 40,8° C. Körpertemperatur nach dem Versuche 38,1° C. 9 Uhr 20 Min. Vorm. im Kasten. 11 Uhr 40 Min. Dyspnoe. 12 Uhr betäubt. Um 2 Uhr wurde das Thier aus dem Kasten herausgenommen. Um 3 Uhr wieder im Kasten. Von 4 Uhr 40 Min. bis 7 Uhr 20 Min. dauerte die Betäubung. Um 7 Uhr 30 Min. Versuch abgebrochen. Zwischen 4 Uhr 40 Min. bis 7 Uhr 20 Min. 2mal kurze Zeit Luft in den Kasten zugelassen.

Harnmenge.	Zucker.	Milchs. Zink.
20 cbcm. 6 gr. Kothmasse 20 cbcm. Harn wurde auf dem Wasserbade vollständig eingedampft, mit 6 gr. Kothmasse vereinigt und dann mit Alkohol extrahirt.	fehlt	0,156 gr.

Datum.	Kothmenge.	Zucker.	Milchs. Zink.	
2. December	31 gr.	vorhanden in bedeut. Menge	0,179 gr.	Mit Weizenfütterung.
19. Januar	20 cbcm. 6 gr. Kothmasse	fehlt	0,156 gr.	3 Tage im Hungerzustand.

Die Resultate stimmen vollkommen mit denen, welche die an Hunden angestellten Versuche geliefert haben, überein.

II. Die Vergiftung mit Kohlenoxyd.

Es ist schon bekannt, dass die Vergiftung mit CO[1]) bei Thieren den Uebergang von Zucker in den Harn zur Folge hat, und dass der Harn immer frei von Zucker ist, wenn man ein Thier vor der Vergiftung durch Hunger glycogenfrei macht. Aber über die Art und Weise, wie sich Glycose im Organismus bei CO-Vergiftung bildet, liessen sich bis jetzt klare Vorstellungen nicht gewinnen. Zuntz[2]) spricht die Vermuthung aus, dass die Glycosurie bei CO-Vergiftung nicht durch CO selbst, sondern durch den von ihm erfolgten Sauerstoffmangel bedingt werde. Er sagt nämlich: «Sauerstoffmangel scheint zu Glycosurie Anlass zu geben; ich erinnere nur an den Befund bei Kohlenoxydvergiftung etc.»

Versuche, in dieser Richtung eine Entscheidung durch das Experiment zu gewinnen, sind, wie es scheint, bis jetzt noch nicht veröffentlicht. Die in Folgendem zu schildernden Versuchsresultate zeigen die gute Uebereinstimmung der Wirkung der CO-Vergiftung mit dem einfachen Mangel an Sauerstoff in der respirirten Luft.

A. Versuche an Hunden.

a) Hunde mit Fleischfütterung.

14. Versuch.

30. Mai 1890. Kleiner Hund. Von 9 Uhr Vorm. im Kasten. CO-Gas 10 Minuten lang sehr langsam vom Gasometer durch die Waschflasche in den Glaskasten, in dem das Thier sich befand, eingeleitet. 9 Uhr 30 Min. CO-Gas ungefähr 5 Minuten lang durchgeleitet. 9 Uhr 40 Min. grosse Unruhe und starke Salivation. 10 Uhr schon Mattigkeit und Unsicherheit in den Bewegungen. Das Thier wurde sofort aus dem Kasten herausgenommen und fast 30 Minuten lang in reiner Luft gelassen. Es war um 10 Uhr 40 Min. voll-

[1]) L. Senff, Ueber den Diabetes nach der Kohlenoxydathmung, Dorpat 1869.

[2]) Archiv für Anatomie und Physiologie, S. 386.

kommen hergestellt und wieder in den Kasten gesteckt. CO-Gas 2 Minuten lang sehr langsam durchgeleitet. 11 Uhr 25 Minuten fing der Hund an zu wanken. Um 1 Uhr wurde der Versuch abgebrochen.

3 Uhr 10 Min. Nachmittags begann der Versuch von Neuem. CO-Gas 2 Minuten lang durchgeleitet. 3 Uhr 30 Min. 2 Minuten lang CO-Gas wieder durchgeleitet. 3 Uhr 50 Min. Unruhe. 4 Uhr 15 Min. betäubt. 4 Uhr 40 Min. herausgenommen, denn die Respiration hörte auf. Um 5 Uhr erholte das Thier sich wieder.

Harnmenge.	Reaction.	Eiweiss.	Zucker.	Milchs. Zink.
235 cbcm.	sauer	vorhanden in bedeut. Menge	vorhanden in bedeut. Menge	0,205 gr.

0,092 milchs. Zink gaben 0,029 ZnS = 0,0193 Zn.

Gefundenes Zn: 20,979 % Berechnetes Zn: 26,74 %.

15. Versuch.

1. Juni 1890. Kleiner Hund. 9 Uhr 25 Min. Vormittags im Kasten und CO-Gas 2 Minuten lang sehr langsam durchgeleitet. 9 Uhr 50 Min. starke Salivation. 10 Uhr wieder CO-Gas 2 Minuten lang durchgeleitet. 10 Uhr 20 Min. schon betäubt. 10 Uhr 35 Min. 10 Minuten lang den Kasten geöffnet. 11 Uhr 20 Min. CO-Gas wieder 2 Minuten durchgeleitet. Der Versuch beendet um 1 Uhr 20 Min.

Harnmenge.	Reaction.	Eiweiss.	Zucker.	Milchs. Zink.
95 cbcm.	sauer	vorhanden in bedeut. Menge	vorhanden in bedeut. Menge	0,052 gr.

24 Stunden nach dem Versuche hat das Thier alkalisch reagirenden Harn gelassen. Keine Spur von Zucker und Eiweiss; auf Milchsäure nicht untersucht.

16. Versuch.

28. October 1890. Kleine Hündin von 3,471 Kilo. 10 Uhr Vormittags begann der Versuch. 11 Uhr betäubt. 11 Uhr 20 Min. den Kasten geöffnet. 12 Uhr CO-Gas 2 Minuten lang durchgeleitet. 12 Uhr 35 Min. wieder betäubt. 1 Uhr 20 Min. wurde das Thier aus dem Kasten herausgenommen, um es vom Tode zu retten. 2 Uhr ganz wohl geworden, in den Kasten hineingebracht und CO-Gas 2 Minuten lang durchgeleitet. 3 Uhr betäubt. 3 Uhr 15 Min. den Kasten aufgemacht und Luft durchgesaugt. 4 Uhr CO-Gas durchgeleitet. 5 Uhr 20 Min. beendete ich den Versuch.

Harnmenge.	Reaction.	Eiweiss.	Zucker.	Milchs. Zink.
14 cbcm.	sauer	vorhanden in bedeut. Menge	vorhanden in bedeut. Menge	nicht gut krystallisirt

b) Hunde im Hungerzustande.

17. Versuch.

20. December 1890. Hund von 3,120 Kilo. Sein Körpergewicht vor dem Hunger betrug 3,931 Kg. 10 Tage lang gehungert. 9 Uhr 30 Min. Vormittags begann der Versuch. 10 Uhr 10 Min. zeigte das Thier schon Unruhe. 11 Uhr betäubt. 11 Uhr 20 Min. den Kasten geöffnet und Luft zugelassen. 12 Uhr 2 Minuten lang CO-Gas durchgeleitet. 1 Uhr das Thier aus dem Kasten heraus- und nach 20 Minuten wieder hineingebracht. 1 Uhr 30 Min. CO-Gas 2 Minuten lang durchgeleitet. 2 Uhr 15 Min. betäubt. Um 3 Uhr 40 Min. ist das Thier zu Grunde gegangen.

Leber und Blut auf Zucker und Milchsäure geprüft. Die Resultate wurden in folgender Tabelle zusammengestellt.

Harnmenge.	Reaction.	Eiweiss.	Zucker.	Milchs. Zink.
22 cbcm. 10 cbcm. während des Versuches 12 cbcm. aus der Blase	sauer	vorhanden in bedeut. Menge	fehlt	0,027 gr.

	Harnmenge.	Zucker.	Milchs. Zink.	Glycogen.
Blut . . .	200 cbcm.	vorhanden sehr wenig	0,981 gr.	
Leber . . .	—	fehlt	1,0957 gr.	nicht vorhanden

Datum.	Harnmenge.	Reaction.	Eiweiss.	Zucker.	Milchs. Zink.	
30. Mai	235 cbcm.	sauer	vorhanden in bedeut. Menge	vorhanden in bedeut. Menge	0,205 gr.	Mit Fleischfütterung.
1. Juni	95 cbcm.	sauer	desgl.	desgl.	0,052 gr.	
28. Octbr.	14 cbcm.	sauer	desgl.	desgl.	nicht gut krystallisirt	
20. Decbr.	22 cbcm.	sauer	desgl.	desgl.	0,027 gr.	Im Hungerzustand.

B. Versuche an Kaninchen.

Das Thier wurde mit gelben Rüben und Brod gefüttert. Der Harn wurde von Zeit zu Zeit durch Abpressen aus der Blase aufgesammelt. Leider wurde bei diesen Versuchen nicht ein Thier im Inanitionszustande verwendet.

18. Versuch.

25. Mai 1890. Kleines Kaninchen. Versuch dauerte von 9 Uhr Vormittags bis 1 Uhr Nachmittags. Während des Versuches hat das Thier bluthaltigen Urin entleert.

Harnmenge.	Reaction.	Eiweiss.	Zucker.	Milchs. Zink.
91 cbcm.	alkalisch	vorhanden in bedeut. Menge	vorhanden in bedeut. Menge	0,54 gr.

Krystallwasser 18,91 %.

0,2391 milchs. Zink gaben 0,093 ZnS = 0,0623 Zn.

Gefundenes Zn: 26,056 % Berechnetes Zn: 26,74 %.

19. Versuch.

26. Mai 1890. Kleines, aber starkes Kaninchen. 9 Uhr 30 Min. Vormittags begann der Versuch. 11 Uhr Unruhe und Dyspnoe. 11 Uhr 10 Min. CO-Gas 2 Minuten lang durchgeleitet. 11 Uhr 30 Min. betäubt. 12 Uhr aus dem Kasten herausgenommen, 12 Uhr 30 Min. wieder sich erholt und dann sofort hineingebracht. 1 Uhr CO-Gas 2 Minuten lang durchgeleitet. 1 Uhr 50 Min. Versuch abgebrochen.

3 Uhr Nachmittags wieder angefangen. 4 Uhr vollkommen betäubt. 4 Uhr 30 Min. Luft in den Kasten durchgeführt. 5 Uhr CO-Gas 2 Minuten lang durchgeleitet. Versuch beendet um 6 Uhr 15 Min.

Harnmenge.	Reaction.	Eiweiss.	Zucker.	Milchs. Zink.
225 cbcm.	alkalisch	vorhanden in bedeut. Menge	vorhanden in bedeut. Menge	0,991 gr.

Krystallwasser des Zinklactats: 18,12 % gefunden.
0,373 trockenes milchsaures Zink gaben 0,126 ZnS = 0,0844 Zn.

Gefundenes Zink:	Berechnetes Zink:
22,627 %	26,74 %.

20. Versuch.

28. Mai 1890. Dasselbe Kaninchen wie beim 2. Versuche. 9 Uhr Vormittags in den Kasten gebracht und CO-Gas 2 Minuten lang sehr langsam durchgeleitet. 9 Uhr 40 Min. CO-Gas wieder 2 Minuten lang durchgeleitet. 10 Uhr 15 Min. Unruhe und Dyspnoe. 11 Uhr vollkommen betäubt. 11 Uhr 40 Min. 20 Minuten lang den Kasten geöffnet und ventilirt. 12 Uhr CO-Gas 2 Minuten lang durchgeleitet. 12 Uhr 30 Min. CO-Gas durchgeleitet. Das Thier war von 1 Uhr bis 2 Uhr 15 Min. ganz betäubt. Der Versuch beendete um 3 Uhr.

Harnmenge.	Reaction.	Eiweiss und Zucker.	Milchs. Zink.
227 cbcm.	alkalisch	vorhanden in bedeut. Menge	0,427 gr.

Krystallwasser: 16,21 %.

0,267 trockenes milchs. Zink gaben 0,114 ZnS = 0,0764 Zn.

Gefundenes Zink: 28,61 % Berechnetes Zink: 26.74 %.

Datum.	Harnmenge.	Reaction.	Eiweiss und Zucker.	Milchs. Zink.
25. Mai	91 cbcm.	alkalisch	vorhanden in bedeut. Menge	0,54 gr.
26. Mai	225 cbcm.	alkalisch	vorhanden in bedeut. Menge	0,991 gr.
28. Mai	227 cbcm.	alkalisch	vorhanden in bedeut. Menge	0,427 gr.

C. Versuche an Hühnern.

Die Versuche wurden an einem Huhn zuerst mit Weizenfütterung und dann im Hungerzustande angestellt, wie bei Hunden.

a) Huhn mit Weizenfütterung.

21. Versuch.

5. December 1890. 10 Uhr 50 Min. Vormittags begann der Versuch. 11 Uhr 40 Min. Dyspnoe. 12 Uhr 30 Min. betäubt. 1 Uhr 20 Min. wurde das Thier aus dem Kasten genommen, um den bei der bedeutenden Betäubung offenbar drohenden Tod zu vermeiden.

Um 2 Uhr Nachmittags wieder im Kasten, CO-Gas 2 Minuten lang durchgeleitet. 2 Uhr 20 Min. CO-Gas wieder durchgeleitet. 3 Uhr Dyspnoe und Mattigkeit. 3 Uhr 20 Min. betäubt. Der Versuch war um 5 Uhr beendet.

Die Urine, welche das Thier im Kasten und nachher im Behälter mit frischer Luft gelassen hat, wurden gesammelt, gewogen und mit Alkohol versetzt. Alkoholisches Extract wurde zum Nachweis des Zuckers und der Milchsäure verwendet.

Harnmenge.	Zucker.	Milchsaures Zink.
52 gr.	vorhanden in bedeut. Menge	0,257 gr.

b) Huhn im Hungerzustande.

22. Versuch.

1. Januar 1891. Grosses Huhn. 3 Tage im Hungerzustande nur Wasser gegeben. Körpertemperatur vor dem Versuche 41°, Körpertemperatur nach dem Versuche 37°. 9 Uhr Vormittags Beginn des Versuches. 10 Uhr 20 Min. betäubt. 11 Uhr kurze Zeit durch das Zurückschieben des Deckels Luft durchgeführt. 11 Uhr 20 Min. CO-Gas 2 Minuten lang durchgeleitet. 12 Uhr 50 Min. ventilirt. 1 Uhr 15 Min. CO-Gas durchgeleitet. 2 Uhr sind die Augenlider geschlossen und das Thier umgefallen. Es wurde sofort aus dem Kasten herausgenommen und in den Behälter mit frischer Luft gesetzt. 2 Uhr 40 Min. wieder in den Kasten gebracht und CO-Gas 2 Minuten durchgeleitet. Das Thier zeigte noch Mattigkeit. Der Versuch war um 4 Uhr beendet.

Harnmenge.	Zucker.	Milchsaures Zink.
60 cbcm. neben 25 gr. Koth. Beide werden vereinigt, auf dem Wasserbade eingedampft und dann mit Alkohol extrahirt. Das alkoholische Extract wurde abdestillirt und der Rückstand auf Zucker und Milchsäure geprüft	Spur alkalische Kupferlösung reducirt, aber keine Abscheidung von Kupferoxydul; durch Phenylhydrazinprobe nicht nachweisbar.	0,886 gr.

Die Resultate lassen sich in der nachstehenden Tabelle zusammenfassen.

Datum.	Harnmenge.	Zucker.	Milchs. Zink.
5. December	52 gr.	vorhanden in bedeutender Menge	0,257 gr.
1. Januar	60 cbcm. 25 gr. Koth	Spur	0,886 gr.

Wenn man einen Blick auf die Resultate, welche am Schlusse der Gruppen der einzelnen Versuche zusammengestellt sind, wirft, so kann man nicht mehr bestreiten, dass das Auftreten von abnormen Bestandtheilen im Harne bei CO-Vergiftung auf die Einwirkung des dabei stattgefundenen Sauerstoffmangels zurückzuführen ist, und dass die Kohlenoxydvergiftung nichts Anderes ist, als allmälige Sauerstoffentziehung aus dem Organismus. Es ist sehr beachtenswerth, dass Glycosurie bei Hungerthieren sowohl durch CO-Vergiftung, als auch durch Sauerstoffmangel nicht hervorgerufen wird, während Milchsäure unter denselben Bedingungen constant vorhanden ist.

III. Die Vergiftung mit Curare.

Bei der allmälig fortschreitenden Lähmung der willkürlichen Muskeln, wie sie durch Vergiftung mit Curare hervorgerufen wird, leidet auch sehr bald die Respiration durch Abnahme hauptsächlich der Tiefe der Inspirationszüge, und dementsprechend ist der Austauch des Blutes mit der Atmosphäre in Abgabe von CO_2 an letztere und Aufnahme von O_2 in das Blut bald unzureichend und der Tod des Thieres tritt bald ein, wenn künstliche Respiration nicht ausgeführt wird. Künstliche Respiration zur richtigen Zeit in Anwendung gezogen, ist im Stande, bei nicht übermässig starker Vergiftung den Tod lange hinauszuschieben, aber selbst bei Anwendung vortrefflicher Apparate, wie sie mir durch die gütige Gewährung derselben von Herrn Professor Goltz für die im Folgenden zu schildernden Versuche zu Gebote standen, konnte ein Mangel an Sauerstoff im Blute der Thiere nicht ganz vermieden werden. Die dunkle Färbung des Blutes lässt die ungenügende Lüftung desselben bald erkennen. Es ist nicht anders zu erwarten, als dass die Spaltungsproducte, welche beim Sauerstoffmangel im Blut und Harn auftreten, auch bei solchen Zuständen der mit Curare vergifteten There in diesen Flüssigkeiten zu finden sein werden.

Cl. Bernard[1]) ist es bereits vor langer Zeit gelungen, durch die Vergiftung des Thieres mit Curare künstlich Diabetes zu erzeugen. Ob Milchsäure im Harne von demselben Thier auftritt, ist, wie es scheint, bis jetzt nicht untersucht, wenigstens habe ich keine Angaben hierüber in der Literatur gefunden. Zur Beantwortung dieser Frage habe ich die folgenden Versuche ausgeführt.

A. Versuche an Hunden.

23. Versuch.

12. December 1890. 10 Uhr Vormittags wurde Tracheotomie am Hunde gemacht und dann eine Trachealcanüle eingebunden. 10 Uhr 20 Min. Injection unter die Haut von ungefähr 3 Tropfen der verdünnten Lösung (erbsengross Curare in 20 cbcm. Wasser). Je 10 Minuten Injection von ungefähr 3 Tropfen. Bis 12 Uhr 2 Pravat-Spritzen voll injicirt. 12 Uhr Trachealcanüle vermittelst Kautschukschlauch am Apparat der künstlichen Respiration, welcher durch Wassermotor in Thätigkeit gesetzt wird, eingebunden. Um 2 Uhr 20 Minuten ist das Thier zu Grunde gegangen. Sofort das Blut aus dem Herzen herausgenommen und auf Zucker und Milchsäure untersucht. Harnblase war ganz leer.

Blutmenge.	Zucker.	Milchs. Zink.
42 cbcm.	0,69 %	0,130 gr.

24. Versuch.

14. Januar 1891. Hund, dessen Leberarterie unterbunden ist. Körpertemperatur vor dem Versuche 39,7° C. 11 Uhr 10 Min. Vormittags aufgebunden und Tracheotomie gemacht. Von 11 Uhr bis 12 Uhr eine halbe Spritze voll Curarelösung injicirt. Das Thier ist um 1 Uhr todt. Tracheal-

[1]) Cl. Bernard, Leçons sur le diabète et la glycosurie animale. Paris 1877.

canüle wurde schon um 12 Uhr am Respirationsapparat eingebunden. Blut auf Zucker und Milchsäure geprüft.

Blutmenge.	Zucker.	Milchs. Zink.
125 cbcm.	0,6 %	0,318 gr.

0,183 milchs. Zink gaben 0,061 ZnS = 0,0487 Zn.

Gefundenes Zn: 26,60 % Berechnetes Zn: 26,74 %.

25. Versuch.

26. Januar 1891. Grosse Hündin von 10,200 Kilo. 8 Uhr Vorm. eine halbe Spritze voll Curarelösung injicirt. 10 Uhr vollkommen gelähmt. 10 Uhr 20 Min. Tracheotomie gemacht und Trachealcanüle eingebunden. 12 Uhr 30 Min. 24 cbcm. Urin gelassen. Das Thier starb um 1 Uhr. Blut aus dem Herzen herausgenommen.

Harnmenge.	Reaction.	Eiweiss.	Zucker.	Milchs. Zink.
25 cbcm.	sauer	fehlt	fehlt	0,0141 gr.

Blutmenge.	Zucker.	Milchs. Zink.
360 cbcm.	0,6 %	0,992 gr.

Es ist auffallend, dass der Zucker nicht im Harne auftrat, während das Blut bedeutende Mengen von Zucker enthielt.

B. Versuche an Fröschen.

26. Versuch.

17. November 1890. 14 Frösche 12 Stunden curarisirt, gaben 42 cbcm. Urin.

Harnmenge.	Zucker.	Milchs. Zink.
42 cbcm.	vorhanden in bedeut. Menge	0,035 gr.

17,2 % Krystallwasser.

27. Versuch.

21. November 1890. 11 Frösche wurden stark durch Curare vergiftet. 24 Stunden nach der Vergiftung gaben sie 36 cbcm. Urin.

Harnmenge.	Zucker.	Milchs. Zink.
36 cbcm.	vorhanden in bedeut. Menge	0,067 gr.

28. Versuch.

23. November 1890. Die Frösche, welche am 21. Novbr. vergiftet wurden, waren noch ganz betäubt. Sie lieferten 37 cbcm. Urin.

Harnmenge.	Zucker.	Milchs. Zink.
37 cbcm.	vorhanden in bedeut. Menge	0,025 gr.

Die einzelnen dargestellten Zinksalzportionen wurden vereinigt und zur Zinkbestimmung verwendet.

0,057 milchs. Zink gaben 0.022 ZnS = 0,0147 Zn.

Gefundenes Zn: 25,78 % Beobachtetes Zn: 26,74 %.

Obwohl der gefundene Zinkgehalt etwa 1 % niedriger gefunden ist, als der aus der Formel des Zinklactats berechnete, ist nach den beobachteten Eigenschaften des krystallisirten Zinksalzes in diesen Versuchen nicht zu bezweifeln, dass es sich hier wirklich um Zinklactat handelte und dass auch bei der Curarevergiftung der Frösche Milchsäure im Harne gefunden ist.

IV. Vergiftung mit Strychnin.

Von Marcuse[1]) und dann von Werther[2]) wurde im Harne von Fröschen, welche mit Strychnin vergiftet waren, Milchsäure nachgewiesen und diese Erscheinung so gedeutet,

[1]) Pflüger's Archiv, Bd. 39, S. 443.

[2]) A. a. O.

dass durch die Thätigkeit der Muskeln im Strychnintetanus die Bildung und Ausscheidung der Milchsäure bedingt sei. Sowohl die Untersuchungen von Spiro[1]) über die Bildung von Milchsäure und Ausscheidung im Harne von Menschen bei starker Muskelthätigkeit, als auch die Arbeiten von Colasanti und Moscatelli[2]), besonders aber von Spiro über die Milchsäure im Blute von Thieren, deren Muskeln einige Zeit in Tetanus erhalten waren, schienen dieser Deutung besonders günstig.

Strychnintetanus führt aber stets eine Störung der Respiration herbei und es ist also bei dieser Vergiftung die starke Thätigkeit der Muskeln mit ungenügender Sauerstoffzufuhr combinirt. Diesen Verhältnissen entspricht das Ergebniss der folgenden zwei Versuche. Sie schliessen sich den bei einfachem Sauerstoffmangel erhaltenen und oben beschriebenen Resultaten so gut an, dass es vorläufig unnöthig erschien, noch weitere Parallelversuche in dieser Richtung anzustellen.

29. Versuch.

26. November 1890. 24 Frösche gaben, nachdem sie 24 Stunden in Strychnin sich befunden hatten, 62 cbcm. Urin.

Harnmenge.	Zucker.	Milchs. Zink.
62 cbcm.	vorhanden in bedeut. Menge	0,079 gr.

30. Versuch.

28. November 1890. 24 Frösche, welche beim 1. Versuche stark vergiftet waren, zeigten noch heftigen Tetanus. Sie lieferten 70 cbcm. Urin.

Harnmenge.	Zucker.	Milchs. Zink.
70 cbcm.	vorhanden in bedeut. Menge	0,043 gr.

[1]) Spiro, Zeitschrift für physiolog. Chemie, Bd. 1, S. 111.

[2]) S. Moleschott, Untersuchungen zur Naturlehre etc., Bd. XIV, Heft 1, S. 2.

V. Harn, welchen Epileptiker direct nach dem Anfall entleert hatten.

Da im epileptischen Anfalle die Respiration eine nicht geringe Störung erleidet, war anzunehmen, dass eine Einwirkung von Sauerstoffmangel, wenn auch vielleicht in geringem Grade, sich zeigen würde. Drei Portionen von Harn, welche von den Kranken bald nach dem Anfalle gelassen wurden und frisch zur Untersuchung genommen werden konnten, haben diese Annahme bestätigt. Es wurden in diesen Fällen gefunden:

Datum.	Harnmenge.	Reaction.	Zucker.	Eiweiss.	Milchs. Zink.
16. Novbr.	600 cbcm.	sauer	fehlt	vorhanden sehr wenig	0,132 gr.
21. Novbr.	227 cbcm.	sauer	fehlt	vorhanden in bedeut. Menge	0,998 gr.
25. Novbr.	324 cbcm.	sauer	fehlt	vorhanden sehr wenig	nicht gut krystallisirt

0,207 gr. milchs. Zink, gewonnen aus dem Harne vom 21. November, gaben:

$$0{,}0822\ ZnS = 0{,}055\ Zn.$$

Gefundenes Zn: 26,705 % Berechnetes Zn: 26,74 %.

Zucker wurde in diesen Urinen nicht gefunden, wahrscheinlich ist die Dauer der Respirationsbehinderung zu kurz, als dass eine bemerkbare Glycosurie resultiren könnte.

Zusammenstellung der Resultate und Folgerungen aus denselben.

Die geschilderten Versuche an Hunden, Kaninchen und Hühnern beweisen übereinstimmend, dass bei guter Ernährung derselben, aber Respiriren in einer Atmosphäre, deren Sauerstoffgehalt bedeutend verringert ist, Milchsäure, Glycose und beim Erhitzen gerinnendes Albumin in den Harn übergehen.

Weder vor dem Versuche, noch einige Zeit nach demselben waren die genannten Stoffe im Harne dieser Thiere zu finden. Trat der Tod der Thiere in Folge zu starker Sauerstofferniedrigung oder durch besondere Zufälle ein, so fanden sich Zucker und Milchsäure im Blute.

Es ist nach diesen Resultaten als erwiesen anzusehen, dass bei ungenügender Sauerstoffzufuhr zu den lebenden Organen der Thiere die genannten Stoffe aus dem Blut in den Harn übergehen, und weil das Blut im normalen Zustande nur Spuren von Glycose und Milchsäure enthält, ist nicht zu zweifeln, dass dieselben durch den Sauerstoffmangel veranlasst sind, aus den Organen in das Blut und von da in den Harn abzufliessen.

2. Waren die Thiere krank (Hund im Versuch No. 8) oder seit einer Reihe von Tagen im Hungerzustande (Hund in Versuch No. 11 und Huhn in Versuch No. 13), so wurde bei dem Sauerstoffmangel im Harne wohl Milchsäure und Albumin, aber keine Glycose gefunden.

3. Die Versuche, welche an Hunden, Kaninchen und Hühnern mit Kohlenoxyd angestellt sind, haben die gleichen Verhältnisse ergeben wie bei dem Respiriren einer sehr sauerstoffarmen Luft, indem auch hier die Thiere bei guter Ernährung Glycose, Milchsäure, Albumin im Harne zeigten, bei andauerndem Hunger in der Kohlenoxydvergiftung keine Glycose, wohl aber Milchsäure und Albumin.

4. Bei Vergiftung mit Curare und entsprechender künstlicher Respiration fand sich bei Hunden sehr mangelhafte Secretion von Harn, im Blute dagegen Zucker und Milchsäure. Bei Fröschen wurde Glycose und Milchsäure gefunden.

5. Bei Strychninvergiftung von Fröschen wurde Glycose und Milchsäure im Harne nachgewiesen.

6. Im Harne von Epileptikern wurde in 3 Fällen, in denen der Harn, alsbald nach dem Anfalle gelassen, zur Untersuchung kam, Eiweiss und Milchsäure, kein Zucker gefunden.

Es ist hier zunächst daran zu erinnern, dass bereits manche Versuche über die Einwirkung des Sauerstoffmangels auf die chemischen Processe im Organismus ausgeführt sind.

In einer Arbeit von Stroganow[1]) ist im Wesentlichen der gleiche Apparat angewendet, wie ich ihn benutzt habe, nur befanden sich die Thiere in einer allseitig dicht abgeschlossenen Glasglocke, aufgesetzt auf eben geschliffener Glasplatte. Die Zwecke dieser Untersuchungen betrafen aber die Verhältnisse der Respiration und für unsere Versuche ist nur das Resultat von Stroganow verwendbar, dass bei der in obiger Weise hergestellten Apparatanordnung der Tod eintritt, wenn der Sauerstoffgehalt der Athemluft auf ungefähr 3,5% gefallen ist.

Aus den Versuchen von Pflüger[2]) und Aubert[3]) an Fröschen in sauerstofffreier Luft, und besonders aus den Untersuchungen von Herter[4]) an Warmblütern in einem nach Regnault's Princip construirten Respirationsapparate ergiebt sich, dass in der Exspirationsluft reichlich CO_2 ausgeschieden wird, wenn der Sauerstoffgehalt der Athemluft sehr erniedrigt oder gar, wie in Pflüger's und Aubert's Versuchen, ganz aufgehoben ist.

Es sind dann besonders von A. Fränkel[5]) an Warmblütern Versuche angestellt, in denen entweder das Versuchsthier mit Kohlenoxyd vergiftet oder der Sauerstoffmangel durch Verengerung der Trachealfistel, durch welche die Thiere athmeten, herbeigeführt war. Bei der letzteren Versuchsanordnung war eine Anhäufung von CO_2 im Blut des Thieres nicht ausgeschlossen; die Resultate konnten deshalb nicht ohne Weiteres auf den Sauerstoffmangel allein bezogen werden.

Fränkel fand eine Steigerung der Harnstoffausscheidung in diesen Versuchen.

---

[1]) Pflüger's Archiv, Bd. 12, S. 18, mit Abbildung des Apparates.
[2]) Pflüger's Archiv, Bd. 10, S. 314.
[3]) Ebendaselbst, Bd. 26, S. 304.
[4]) Hoppe-Seyler, Physiologische Chemie, S. 990.
[5]) Virchow's Archiv, Bd. 67, S. 273.

Weitere Experimente über die Einwirkung des Sauerstoffmangels auf den Stoffwechsel sind von Penzoldt und Fleischer[1]) angestellt.

Leider ist auch in diesen Versuchen die Anhäufung exspirirter CO_2 im Athemraume und sonach auch im Blute der Versuchsthiere nicht vermieden. Die sehr umfassenden fleissigen Versuche haben zu Resultaten geführt, welche weder mit denen von Fränkel, noch mit den von mir erhaltenen übereinstimmen.

Ueber das Auftreten von Zucker im Harne von mit CO vergifteten Thieren ist seit dem ersten Nachweis dieser Wirkung des Kohlenoxydes durch Senff viel experimentirt und speciell nachgewiesen, dass bei dieser Vergiftung der Zucker im Harne fehlt, wenn die Thiere eine genügende Reihe von Tage vor der Vergiftung gehungert hatten.

Hinsichtlich der Milchsäureausscheidung im Harne bei Sauerstoffmangel sind mir frühere Untersuchungen nicht bekannt, dagegen sind über die Beziehungen des Gehaltes an Milchsäure in den Muskeln und im Harne bei Ruhe und bei Thätigkeit der Muskeln noch in neuester Zeit eingehende Untersuchungen ausgeführt von Marcuse[2]), Nebelthau[3]) und M. Werther[4]), auf welche wir etwas näher eingehen müssen.

Marcuse fasst nach seinen Untersuchungen die Resultate in folgende 4 Sätze zusammen:

1. Bei der Thätigkeit des Muskels wird Fleischmilchsäure gebildet.

2. Der bei Weitem grösste Theil der so gebildeten Milchsäure wird in der Leber des Frosches zerstört.

3. Ein kleiner Theil derselben geht in den Harn des Frosches über in Folge einer eigenthümlichen Gefässanordnung.

4. Der Harn des thätigen Säugethieres ist milchsäurefrei.

---

[1]) Virchow's Archiv, Bd. 87, S. 3.
[2]) Pflüger's Archiv, Bd. 39, S. 425.
[3]) Zeitschrift für Biologie, Bd. 25, S. 122.
[4]) Pflüger's Archiv, Bd. 46, S. 53.

Nebelthau überzeugt sich an einer sehr grossen Quantität Harn von Fröschen, dass dieser Harn Milchsäure nicht enthielt, exstirpirte dann an 265 Fröschen die Leber, sammelte während 4 Tagen ihren Harn und erhielt aus 7,8 Liter Harn 0,1279 gr. wahrscheinliches Zinklactat.

Werther kommt zu den Resultaten:

1. Bei der Todtenstarre und bei der Thätigkeit des Muskels wird dieselbe Säure, Milchsäure, gebildet.

2. Beim Kaltblüter tritt, wie dies Marcuse bereits behauptet, von Nebelthau bestritten wurde, unter gewissen Bedingungen im Harne Milchsäure auf.

3. Bei der Starre nimmt der Procentgehalt des Muskels an Glycogen ab. Es ist dies auch bei absoluter Ausschliessung der Fäulniss bewiesen.

Bei meinen oben geschilderten Versuchen mit sauerstoffarmer Luft im Raume, in welchem die Thiere athmeten, ebenso wie bei Kohlenoxydvergiftung zeigte sich zuerst die Frequenz des Athmens erhöht und dann bei zunehmender Schwäche des Thieres zwar eine Verminderung der Athemfrequenz, aber Vertiefung der Athemzüge. Es könnte nun hiernach erscheinen, als sei die Ursache des Ueberganges von Milchsäure in den Harn in der angestrengten Muskelthätigkeit bei dieser Dyspnoe zu finden. Dieselbe Erklärung würde dann besonders passend erscheinen für den beobachteten Uebergang von Milchsäure in den Harn von Fröschen bei Strychninvergiftung, welche vor meinen Versuchen bereits von Marcuse und ebenso von Werther beobachtet und beschrieben ist. Diese Erklärungsweise wird aber vollkommen unzulänglich hinsichtlich des gleichen Ueberganges von Milchsäure in den Harn bei Curarevergiftung, bei welcher die Muskeln in möglichster Ruhe verharren. Uebereinstimmend bei allen diesen genannten Einwirkungen ist allein der Sauerstoffmangel, der in meinen ersten Versuchen durch die Aenderung in der Zusammensetzung der Athemluft, in den Versuchen mit Kohlenoxydvergiftung durch die Verbindung des Kohlenoxydes mit dem Blutfarbstoff, bei

Curare durch die Lähmung und bei der Strychninvergiftung durch den Tetanus der Respirationsmuskeln herbeigeführt ist. Bei den Epileptischen wird durch den Krampfanfall eine Zeit lang das Athmen unterdrückt oder unzureichend und hierdurch der Sauerstoffmangel herbeigeführt.

Durch die beschriebenen Versuche ist sonach so entschieden, als überhaupt an lebenden Thieren ein Beweis über den Zusammenhang der Bildung von Stoffen mit den gegebenen Verhältnissen erbracht werden kann, dargethan, dass bei Sauerstoffmangel Milchsäure relativ reichlich im Blute vorhanden ist und in nicht geringer Menge in den Urin übertritt. Entsprechend diesem Uebergang von Säure in den Harn wird im letzteren eine Zunahme von Ammoniak als Sättigung der Milchsäure nachzuweisen sein. Ein paar von mir in dieser Richtung angestellte Versuche gaben das erwartete Resultat bei der Vergleichung des Ammoniakgehaltes im Harne des Thieres vor dem Versuche und im Harne desselben bei Herstellung des Sauerstoffmangels. Die von A. Fränkel gefundene Vergrösserung der Harnstoffausscheidung bei Sauerstoffmangel eines Thieres wird also im Ganzen einer noch mehr erhöhten Stickstoffausscheidung entsprechen. Es wird dies durch weitere Versuche festzustellen sein.

Von der Abnahme der Körpertemperatur des Thieres während der Einwirkung des Sauerstoffmangels habe ich mich in wenigen Bestimmungen beim Hunde und am Huhn überzeugt (Versuch No. 10 und 13—22).

Nach der bis jetzt gewonnenen Kenntniss der Vorgänge in den lebenden Organen wird man geneigt sein, anzunehmen, dass die bei Sauerstoffmangel in den Harn übertretende Milchsäure in den Muskeln entstanden sei. Ein Theil derselben kann jedoch sehr wohl aus verschiedenen anderen Organen herstammen, denn sie werden wohl alle sauer bei der Todtenstarre unter Bildung von Milchsäure, welche, indem sie dem in jeder Zelle vorhandenen PO_4K_2H Kalium zu ihrer Sättigung entzieht, durch die Bildung von PO_4KH_2 die saure Reaction veranlasst.

Ist bei ungestörter Circulation genügender Zutritt von Sauerstoff zu den Organen vorhanden, so wird auch bei starker Thätigkeit der Muskeln Milchsäure nicht im Harne gefunden, während im Blute gleichfalls früher kaum Spuren entdeckt waren.

Von Gaglio[1]) sind zwar im normalen arteriellen Hundeblut recht wohl bestimmbare, aber doch geringe Quantitäten von Milchsäure gefunden, aber es geht aus den Angaben nicht hervor, ob nicht bei der Entnahme des Blutes von dem Thier eine Störung des Sauerstoffzutritts zur Lunge oder starke Muskelanstrengungen den Milchsäuregehalt des Blutes beeinflusst haben. Muskelanstrengung wird möglichst vermieden sein, weil hervorgehoben wird, dass die Thiere sich vorher länger in der Ruhe befunden haben. Spiro fand zweifelhafte Spuren von Milchsäure im Harne von Menschen nach sehr andauernder Muskelthätigkeit.

Hinsichtlich des Ueberganges von Zucker in den Harn bei Curarevergiftung spricht bereits Zuntz die Vermuthung aus, dass derselbe durch Sauerstoffmangel veranlasst sei, ebenso wie bei Kohlenoxydvergiftung, es werden auch von Zuntz ein paar Versuche beschrieben, welche diese Ansicht unterstützen.

Wie es früher bereits hinsichtlich der Zuckerausscheidung durch den Harn bei Kohlenoxydvergiftung ermittelt ist, hat es sich im Allgemeinen bei dem Sauerstoffmangel herausgestellt, dass nur wohlgenährte und gesunde Thiere Uebergang von Zucker in den Harn zeigen. Die Glycosurie scheint sonach im Zusammenhang zu stehen mit dem reichlichen Gehalte der Leber und anderer Organe an Glycogen.

Man kann den Zucker als ein Zwischenproduct der Milchsäurebildung aus Glycogen ansehen, es kann aber auch der Zucker in der Leber entstehen, die Milchsäure dagegen in den Muskeln und anderen Organen. Eine Entscheidung über diese genetische Stellung der Milchsäure zum Zucker

---

[1]) Archiv für Anatomie u. Physiologie, 1886, Physiologische Abtheilung, S. 400.

kann aus den von mir angestellten Versuchen nicht entnommen werden. Dass jedoch die Ausscheidung der Milchsäure durch die Nieren schon bei schwächerem Sauerstoffmangel erfolgt, als die Ausscheidung von Zucker, kann aus den obigen Versuchsresultaten mit einiger Sicherheit geschlossen werden. So ist es auch zu erklären, dass bei Strychninvergiftung Frösche Milchsäure und Zucker im Harne liefern, nach epileptischen Anfällen beim Menschen wohl Milchsäuregehalt, im Harne aber keine Glycosurie gefunden ist. Auch die Versuche an Hunden sprechen für diese Ansicht.

Dass der Harn bei Sauerstoffmangel coagulirbare Eiweissstoffe enthält, ist bereits durch frühere Untersuchungen erwiesen. Max Herrmann's Versuche haben bereits ergeben, dass nach Unterbrechung der arteriellen Blutzufuhr zur Niere für kurze Zeit der erste Harn, welcher bei Wiedereröffnung der Blutcirculation erscheint, eiweisshaltig ist. Seitdem ist in mehreren Arbeiten von dieser Beziehung die Rede gewesen. Kein Organ im normalen Körper erhält mehr Sauerstoff als die Epithelien im Anfang des Harnkanälchen durch das Transsudat, welches im Glomerulus durch die Wandung der Arteriellenschlinge hindurch sickert.

Es ist anzunehmen, dass bei der Einwirkung von Amylnitrit, bei der Morphinvergiftung und vielleicht auch bei der Phosphorvergiftung gleichfalls der Uebergang von Zucker und Milchsäure in den Harn durch Sauerstoffmangel bewirkt wird. Bei der Phosphorvergiftung ist die Milchsäure im Harne bereits längst gefunden, die Verhältnisse sind aber hier ganz eigenthümliche, und ein eigentlicher Sauerstoffmangel nicht nachgewiesen.

Ich behalte mir spätere Mittheilung über diese Fragen, deren Bearbeitung ich bereits begonnen habe, vor.

Beim Schlusse dieser Arbeit sei es mir gestattet, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Hoppe-Seyler, für die freundliche Unterstützung bei Anfertigung dieser Arbeit meinen besten und innigsten Dank abzustatten.

Druckerei der «Str. N. N.», A.-G., vorm. H. L. Kayser.